Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
im Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. *Keeser*).

Ueber die pharmakologische, insbesondere anthelminthische Wirksamkeit von Tetrachlorkohlenstoff und Tetrachloräthylen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

Hans Fiedler, Arzt

aus Frankfurt a. M.-Höchst

1939.

1. Berichterstatter: Prof. Dr. *Oelkers.*
2. Berichterstatter: Prof. Dr. *Keeser.*

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Niemann & Moschinski, Hamburg 23, Kantstr. 18

Ueber die Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff und Tetrachloräthylen als Anthelminthica.

Das ideale Anthelminthicum soll unlöslich in den Säften des Gastrointestinaltraktes sein, maximal parasitotrop und spezifisch wirken, geschmacklos und wenig toxisch sein und rasch ausgeschieden werden. Erwünscht wäre ein einziges Mittel, das gegen Taenien sowohl als auch gegen Ankylostomen, Ascariden und Oxyuren, d. h. gegen alle Arten der Eingeweidewürmer brauchbar wäre und das vielleicht außerdem zugleich als Laxans wirkte.

Auf Grund der folgenden Tabelle (siehe Seite 7) erscheint der Tetrachlorkohlenstoff in seiner Verwendbarkeit als Anthelminthicum gegen Cestoden, Ascariden und Ankylostomen als annähernd ideal.

Ähnliche anthelminthische Eigenschaften wie der Tetrachlorkohlenstoff hat der ihm verwandte Körper Tetrachloräthylen.

A. Tetrachlorkohlenstoff

Chemie.

Kohlenstoffchloride entstehen nicht direkt aus den Elementen, sondern bei Einwirkung von Chlor auf andere Kohlenstoffverbindungen. So liefert Sumpfgas (Methan) bei Einwirkung von Chlor im Sonnenlicht zuletzt Tetrachlorkohlenstoff (Kohlenstoffsuperchlorid, Perchlormethan, Tetrachlormethan).

Tetrachlorkohlenstoff hat die Formel CCl_4 und das Molekulargewicht 153,83.

Die Darstellung in der Technik geschieht durch Chlorierung von Schwefelkohlenstoff bei Gegenwart geeigneter Katalysatoren. Tetrachlorkohlenstoff ist eine farblose, aromatisch chloroformartig riechende Flüssigkeit vom Litergewicht 6,39 g, $D_{20} = 1{,}5944$, vom spezifischen Gewicht 1,630 bei 0^0 C, die bei niederer Temperatur kristallinisch erstarrt, bei 25^0 schmilzt, bei 77^0 siedet, in Alkohol und Äther, dagegen nicht in Wasser sich löst und die vollkommen unbrennbar ist. Derselbe Körper entsteht bei Einwirkung von Chlor auf Methylchlorür oder Chloroform. Er hat fettlösende Eigenschaften. Mit Wasser, schneller mit Alkalien, bildet Tetrachlorkohlen-

stoff langsam Kohlensäure und Chlorwasserstoff. Mit nur einem Molekül Wasser entsteht das Chlorid der Kohlensäure (Phosgen) $COCl_2$.

Günstig für die Verwendung des Tetrachlorkohlenstoffs als Anthelminthicum ist seine Eigenschaft der Unlöslichkeit in Wasser.

Ungünstig ist dagegen seine Eigenschaft, sich in Fetten zu lösen, da dadurch die Resorption im Magendarmkanal des Wurmträgers begünstigt werden kann.

Wirkung auf niedere Tiere.

Die Giftigkeit des Tetrachlorkohlenstoffs auf Einzeller geht aus den Untersuchungen von Chopra und Borland Mc Vail[1] hervor, die nachweisen, daß Paramaecium caudatum bei einer Konzentration von 1 : 5000 in 10 Minuten getötet wird.

Ferner scheint es, daß Tetrachlorkohlenstoff für zahlreiche tierische und menschliche Darmparasiten eine hohe Giftigkeit besitzt.

In der Veterinärmedizin wird das günstige Urteil über die vernichtende Wirkung auf Gastrophiluslarven aus der Gattung der Oestridae, das de Blieck und Baudet gefällt haben, von Sellnick[2] bestätigt. (Siehe auch Cheinisse[3].)

Über die Wirkung des Tetrachlorkohlenstoffs gegen die Leberegelseuche haben Nolle, Gluschke und Schmidt[4] eine eingehende Untersuchung veröffentlicht. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß der Tetrachlorkohlenstoff zwar ein wirksames, aber auch durchaus nicht ungefährliches Mittel darstelle; an wurmtötender Wirkung ist er der Kamala und den Filixextrakten überlegen. Das Aussehen der durch Tetrachlorkohlenstoff getöteten Würmer ist ein gänzlich anderes als das der durch Kamala und Filixpräparaten getöteten.

Montgomery[5] berichtet über die günstige Wirkung auf die experimentelle Leberegelinfektion der Schafe; Roß[6] über die Wirkung auf die gleiche Infektion von Hunden. Während CCl_4 sich nach dem gleichen Autor bei Hundeschistosomiasis als wirkungslos erweist, soll er menschliche Bilharzia nach Cawston[7] namentlich in Kombination mit Antimonkuren (Khalil[8]) gut beeinflussen.

Was die Wirkung auf Katzenleberegel (Opisthorchis felineus) betrifft, so hat Tetrachlorkohlenstoff in 2prozentiger Tragantlösung peroral in Dosen von 0,3 bis 0,4 ccm nur eine unsichere Wirkung,

[1] Chopra, R. N. and J. Borland Mc Vail: Indian med. gaz. Bd. 58, Nr. 10, S. 453—461, 1923.
[2] Sellnick: Tierärztliche Rundschau 1924, Nr. 20, S. 311.
[3] Cheinisse: Presse médicale 1924, Nr. 20, S. 214.
[4] W. Nolle, A. Gluschke und F. Schmidt: Münchener tierärztliche Wchschr. 1926, S. 261; Nr. 22, S. 277; Nr. 23, S. 296; Nr. 24, S. 309.
[5] Montgomery: J. comp. Path. a. Therap. Bd. 39, 113, 132, 1926.
[6] Ross: Jap. J. of exp. Med. Bd. 8, S. 71, 1930.
[7] Cawston: Trans. royal. Soc. trop. Med. Bd. 22, S. 245, 1928.
[8] Khalil: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 30, S. 451, 1926.

wie Erhardt[9] angibt, während 0,2 ccm die Infektion eben nur beeinflussen. Möglicherweise wirkt das Mittel nur bei älteren Tieren, was mit entsprechenden Erfahrungen von Roß[6] an Hunden übereinstimmen würde.

In den letzten Jahren wird die Kombinationsbehandlung mit Tetrachlorkohlenstoff und Chenopodiumöl oder Ascaridol insbesondere bei Ankylostomainfektion empfohlen, da nach Smillic und Pessoa[10] ersteres vorwiegend die weiblichen, letzteres die männlichen Würmer schädigt.

Bei Versuchen an japanischen Blutegeln (Wada und Terada[11]) wurde festgestellt, daß die Einwirkung von Tetrachlorkohlenstoff auf diese Tiere in wenigen Minuten tödlich ist.

Der Pallisadenwurm der Pferde (Strongylus armatus) läßt sich nach Sellnick[12] durch Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff mit der Schlundsonde und Injektionen von Atoxyl beseitigen.

Bei den Untersuchungen von Hall[13] wurden bereits durch Dosen von 0,3 ccm pro kg Körpergewicht sämtliche Hakenwürmer bei Hunden ausgetrieben. Noch eine Dosierung von 1,5 ccm pro kg wurde ohne Leberbeschädigung vertragen.

Eine besonders deutliche Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff in vitro beobachteten Chopra und Borland Mc Vail[14], die fanden, daß Hakenwürmer noch in einer Konzentration von 1 : 4000 in 70 Minuten getötet werden.

Bei Uncinaria soll der Tetrachlorkohlenstoff nach Cadbury[15] etwas geringer wirken als Chenopodiumöl.

Auf Trematoden ist die Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff nach Mitteilungen von Fülleborn[16] als gut zu bezeichnen.

Bei Trichomonas intestinalis, Ambadomonas intestinalis hominis und Spirochaeta eurygyrata in Kultur bewirkt Zusatz eines Tropfens Tetrachlorkohlenstoff zu einem Tropfen Kulturflüssigkeit den fast sofortigen Tod der Organismen (Hogue und van Winkle[17]).

Läßt man Tetrachlorkohlenstoff auf Ankylostomen (A. brasiliensis G. de Faria), mit denen 50% der Lissabonner Straßenhunde infiziert sind, einwirken, so ergibt sich, daß eine Anwendung von Tetrachlorkohlenstoff ($5^m/1000$) stärkste lähmende Wirkungen verursacht, wie Rebello und Mitarbeiter[18] angeben.

[9] Erhardt: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 36, S. 22, 1932.

[10] Smillic und Pessoa: Internat. Health Board. Bull. Bd. 3, S. 11, 1922. Americ. J. trop. Med. Bd. 5, S. 71, 1925.

[11] Wada, N., und B. Terada: J. of orient. med. Bd. 16, Nr. 5, deutsche Zusammenfassung 64, 1932.

[12] Sellnick: Tierärztliche Rundschau 1927, S. 513.

[13] Hall, M.: J. agricult. Res. 21, S. 151, 1921; J. americ. med. Assoc. Bd. 77, S. 641, 1921.

[14] Chopra u. Borland Mc Vail: Ind. med. gaz. Bd. 58, S. 453—461, 1933.

[15] Cadbury: Americ. J. of trop. Med., Baltimore 1924, Nr. 4513.

[16] Fülleborn: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene 1923, Bd. 27, Nr. 8, S. 280.

[17] Hogue u. van Winkle: Americ. J. of trop. Med. Bd. 3, Nr. 3, S. 197—202.

[18] Rebello, Silvio, S. F. Gomez da Costa und J. Toscano Rico: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 98, Nr. 12, S. 993—995, 1928.

Die starke Wirkung des Tetrachlorkohlenstoffs auf Ankylostomum wird von Manalang[19] bei Behandlung von Menschen bestätigt. Die Parasiten, die sich in Stühlen von 25 Patienten innerhalb 24 Stunden nach Behandlung mit Tetrachlorkohlenstoff fanden, wurden in Wasser bei 25° C aufgehoben und nach 24 Stunden untersucht. Es zeigte sich, daß die Eier der durch Tetrachlorkohlenstoff ausgetriebenen Würmer nicht entwicklungsfähig waren, im Gegensatz zu den Eiern der durch Chenopodiumöl ausgetriebenen Würmer. Diese eiabtötende Eigenschaft von Tetrachlorkohlenstoff scheint die Überlegenheit über Chenopodiumöl und Thymol bei der Behandlung der Ankylostomiasis zu bestätigen.

Am Regenwurm (Lumbricus terrestris) wurde eine stark lähmende Wirkung durch Tetrachlorkohlenstoff, wenn auch etwas weniger stark als z. B. durch β-Naphthol, wie aus der angeführten Tabelle von Rebello, Silvio, S. F. Gomez da Costa und J. Toscano Rico[20] hervorgeht, festgestellt.

Anthelminthicum:	Lähmende Wirkung:
Kosoinfus (1 : 50)	—
Kamalainfus (1 : 50)	—
Farnkrautinfus (1 : 50)	±
Farnkrautätherextrakt (1 : 500)	+
Filmaronöl (1 : 1000)	+
Granatwurzeldekokt (1 : 60)	—
Pelletierinsulfat (0,706—0,766 : 1000)	±
Pseudopelletierin (0,706—0,766 : 1000)	—
Arecolinbromhydrat (1 : 600)	++
Chenopodiumöl (1 : 5000—1 : 1000)	+
Thymol (3^m/1000—5^m/1000)	++++
β-Naphthol (5^m/1000)	++++
Tetrachlorkohlenstoff (5^m/1000)	+++
Santonin (gesättigt)	+
Allylsulfid (5^m/1000)	+++
Pyridin (5^m/1000)	+
Nikotin (1 : 5000—1 : 10000)	++

Da die Wirkung des Tetrachlorkohlenstoffs auf den Regenwurm nicht identisch ist mit der auf die Eingeweideparasiten, läßt leider den leicht zu beschaffenden Regenwurm als Testobjekt als nicht ausreichend geeignet erscheinen.

Gomez da Costa[21] wies schon 1928 darauf hin, daß die Empfindlichkeit der einzelnen Wurmparasiten und des Regenwurmes gegen

[19] Manalang, C.: Philippine journ. of science, Bd. 32, Nr. 4, S. 507—511, 1927.

[20] Rebello, Silvio, S. F. Gomez da Costa und J. Toscano Rico: Cpt. rend. de séances de la soc. de biol. Bd. 98, Nr. 12, S. 1021/1022, 1928.

[21] Gomez da Costa: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 98, Nr. 12, S. 995—997.

Anthelminthica sehr verschieden ist und daß die biologische Einstellung von solchen Präparaten am Regenwurm oder an Fischen keine brauchbaren Rückschlüsse auf ihre Wirkung auf andere Würmer erlaubt.

Ja selbst die einzelnen Eingeweideparasiten, wie Cestoden, Ascariden und Ankylostomen haben eine verschiedene Empfindlichkeit gegen fast alle Anthelminthica, wie die klinische Erfahrung gelehrt hat und auch in vitro bestätigt werden konnte.

Als Ursachen hierfür sind nach H.-A. Oelkers[22] anzugeben: Erstens die spezifische Empfindlichkeit der Muskeln oder des Nervensystems der verschiedenen Wurmarten, zweitens die Verschiedenheiten des anatomischen Baues (so wäre z. B. denkbar, daß die Cuticula die Nematoden gegen die Einwirkung mancher Gifte schützt); drittens ist sicher der unterschiedliche Aufenthaltsort der verschiedenen Wurmarten im Darmtrakt von Bedeutung für die Möglichkeit, mit den verschiedenen Mitteln auf sie einzuwirken.

Zu den Stoffen, die sowohl Cestoden als auch Ascariden und auch Ankylostomen angreifen, gehört der Tetrachlorkohlenstoff, wie die Tabelle des Pharmakologischen Institutes zu Lissabon[23] zeigt. Sie gibt das Ergebnis systematischer Prüfungen der lähmenden Wirkung einiger Gifte auf die Spontanbewegungen der verschiedenen Würmer in vitro an:

Arzneimittel	Lähmende Wirkung auf		
	Cestoden	Ascaris	Ankylostomum
Kosoinfus	++++	o	o
Kamalainfus	++++	o	o
Farnkrautinfus	++++	o	o
Farnkrautätherextrakt	++++	o	o
Granatwurzeldekokt	++	o	o
Filmaronöl	++++	o	o
Pelletierin	++	o	o
Pseudopelletierin	o	o	o
Arecolin	+	+	++
Chenopodiumöl	++++	++++	++
Thymol	++++	++++	++++
β-Naphtol	++++	++++	++++
Tetrachlorkohlenstoff	++++	++	++++
Santonin	±	+++	++
Allylsulfid	+	+++	o
Nicotin	o	++++	±
Pyridin	o	++++	+

(Das Zeichen ± bedeutet: Wirkung nahezu gleich Null.)

[22] Oelkers: Fortschritte der Therapie, 15. Jg., S. 485, 1939.

[23] Rebello, Silvio, S. F. Gomez da Costa u. Toscano Rico: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 98, S. 995.

Diese Reagensglasversuche geben einen gewissen Anhaltspunkt für die Anwendung dieser Stoffe bei Mensch und Tier, da es sich gezeigt hat, daß eine z. T. recht gute Übereinstimmung dieser Untersuchungsergebnisse mit den praktischen Erfahrungen an wurmkranken Menschen und Tieren besteht (Oelkers)[24].

Wirkung auf höhere Tiere.

Am Hund wurden eingehende Untersuchungen über die Toxizität des Tetrachlorkohlenstoffes von Schulz, Edwin W., und Alberta Marx[24] angestellt. Hierbei wurde folgende Methode angewandt: Unter Äthernarkose wurde bei Hunden die Laparatomie ausgeführt, die Leber inspiziert, ein Stückchen zur histologischen Untersuchung excidiert, dann Tetrachlorkohlenstoff vermittels Luerscher Spritze ins Duodenum injiziert, und zwar einige Zoll oberhalb des Pankreasschwanzes. Bei 55 Hunden wurden so 0,05 bis 5 ccm pro Kilogramm einverleibt. Die meisten Tiere wurden 24 oder 48 Stunden nach der Injektion, einige erst am dritten oder vierten Tage getötet. Die Operation wurde in 20 Minuten ausgeführt. Drei weitere Hunde wurden zur Kontrolle operiert. Von 25 anscheinend normalen Hunden wurden die Nieren untersucht. An fünf Hunden wurde eine Niere unmittelbar vor Einverleibung von Tetrachlorkohlenstoff herausgenommen, die andere nach Vergiftung untersucht. Den Tieren wurden 1, 2, 3, 4 und 5 ccm pro Kilogramm gegeben. Alle wurden nach 48 Stunden getötet. Die Gewebe wurden in 10prozentiger Formalinlösung fixiert, Gefrierschnitte mit Herxheimers Scharlach R gefärbt. Andere wurden mit Htx. Eos. gefärbt. Schon Gaben von 0,05 ccm CCl_4 pro Kilogramm riefen bei manchen Tieren an der Leber Läsionen von geringem Grade hervor. Hierbei konnte gezeigt werden, daß die gleichzeitige Einverleibung von Magnesiumsulfat (2 bis 4 ccm einer gesättigten Lösung pro Kilogramm) die Giftwirkung auf die Leber vermindert. Magnesiumsulfat vermindert dabei nicht die anthelminthische Wirksamkeit von Tetrachlorkohlenstoff. An den Nieren konnten die Autoren keine pathologischen Veränderungen feststellen.

Ebenfalls Leberveränderungen konnten Meyer, J. R. und Samuel B. Pessoa[25] bei Versuchen beobachten, die sie, veranlaßt durch Vergiftungen nach Anwendung von Tetrachlorkohlenstoff als Wurmmittel, an Hunden anstellten. Tetrachlorkohlenstoff schädigt nach ihren Angaben nach Einverleibung per os besonders die Leber (Nekrose) und die Nieren. Ältere Tiere sollen empfindlicher als junge sein. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Abführmitteln sollen die Leberschädigungen geringer gewesen sein.

[24] Schulz, Edwin W. und Alberta Marx: Americ. journ. of trop. med. Bd. 4, Nr. 5, S. 469—485, 1924.

[25] Meyer, J. R. und Samuel B. Pessoa: Americ. journ. of trop. med. Bd. 3, Nr. 3, S. 177—196.

Leberveränderungen beim Hund im Sinne einer Cirrhose stellen sich ein, wenn man vier Monate hindurch jeden zweiten Tag 3 bis 25 ccm CCl_4 verabfolgt. Eigenartigerweise zeigen die Tiere hierbei keine Gewichtsabnahme, wie Lamson und Raymond Wing mitteilten[26]. Genau so soll die Wirkung gewesen sein, wenn 3 ccm Tetrachlorkohlenstoff nebst 25 ccm 50 % Alkohol verabfolgt wurden. Die Sektion zeigte bei allen Tieren eine beginnende Lebercirrhose mit etwa folgendem mikroskopischen Bild: Fettige Degeneration, gelegentlich völlig nekrotische Zellen, Anhäufung von polymorphkernigen Leukocyten und Lymphocyten in der Gegend der Pfortaderäste und dort, wo Zellmaterial zugrunde geht; schließlich auch Regeneration von Gallenkapillaren.

Hunde sollen nach Angaben von Chandler, Asa C., und R. N. Chopra[27] Tetrachlorkohlenstoff insofern besser vertragen als Katzen, als sie, z. B. nach Verabfolgung von 2 ccm pro Kilogramm, selbst eine Nekrose von etwa 75 % des Lebergewebes, ohne äußere Krankheitszeichen aufzuweisen, vertragen. Erreicht die Nekrose 90 % des Leberparenchyms, so sterben die Hunde. Vorbehandlung mit Zucker oder salinischen Abführmitteln änderte nichts Wesentliches. Bei Hunden sind die Nierenschädigungen im Verhältnis zu den bei Katzen beobachteten gering.

Die Beeinflussung der durch Tetrachlorkohlenstoff bei der Katze hervorgerufenen Leberschädigung durch Einverleibung von Zucker, Magnesiumsulfat, Natriumcitrat und verdünnter Säure wurde von den gleichen Autoren untersucht. Sie fanden, daß Eingabe von 0,25 bis 0,5 ccm reinen Tetrachlorkohlenstoffes pro Kilogramm bei Katzen bei Verabreichung drei Stunden nach der Fütterung mit Reis und gekochtem Fleisch sich als tödlich erwies. Die Leber zeigte schwere Schädigung, die Zentren der Lobuli waren eingesunken, tiefrot, hyperämisch und umgeben von verfetteten gelblichen Zonen. Der Harn enthielt große Mengen von Eiweiß und etwas Gallenfarbstoff. Die Schleimhaut des Magen-Darmtraktes war rot und injiziert. Mikroskopisch war fast die ganze Leber nekrotisch mit starker Fettinfiltration. Auch in den Nieren fanden sich auffällige fettige Degeneration in den Harnkanälchen und blutig seröses Exsudat in den Bownanschen Kapseln. Die Glomeruli waren angeschwollen und zeigten Vakuolenbildung. Im Darm fand sich Desquamation des Zottenepithels; bei zwei Katzen auch die Nebennieren Fettinfitration.

Ganz ähnliche Resultate wurden bei der Verwendung junger Kätzchen als Versuchstiere erzielt. 3,4 g Rohrzucker pro Kilogramm in 12,5prozentiger Lösung, eine Menge, die hinreicht, um eine Blutzuckererhöhung ohne Glykosurie hervorzurufen, wurden fünf Katzen mit Schlundsonde fünf Stunden vor der Einverleibung des Tetra-

[26] Lamson, Paul D. und Raymond Wing: J. of pharmakol. a. exp. therapeut. Bd. 29, Nr. 1, S. 191—202, 1926.

[27] Chandler, Asa C. und R. N. Chopra: Indian journ. of med. research. Bd. 14, Nr. 1, S. 219—226, 1926.

chlorkohlenstoffes oder zugleich damit verabfolgt. Das Ergebnis war, daß der Tod, der bei nicht vorbehandelten Tieren am zweiten oder dritten Tage eintritt, auf den vierten oder fünften Tag verschoben wurde. Es zeigte sich, daß durch den Rohrzucker ein gewisser Schutz auf die Leber, nicht aber auf die Nieren ausgeübt wird.

Hinzuweisen ist auf den Ausdruck „gewisser" Schutz, denn Gaben von Zucker (Glykose 1,5 bis 2,0 g pro Kilogramm) konnten beim Kaninchen die Funktionsstörungen der Leber nicht verhindern (Okano)[28]. Pathologisch-histologisch zeigten sich hochgradige zentrale Leberverfettungen und degenerative Nierenveränderungen im Sinne der Nephrose.

Auch Versuche des gleichen Autors[29] im Jahre 1929 ergaben, daß durch subcutane Zuckerzufuhr beim Kaninchen die Leberschädigung nicht merklich vermindert wird.

Gibt man handelsüblichen Tetrachlorkohlenstoff den Kaninchen durch die Magensonde, um jeden Einfluß über die Atemwege auszuschalten, so erwiesen sich für Kaninchen 5 ccm bei einem Gewicht von 2 bis 2,5 kg als bisher tödlich, 2 bis 3 ccm dürften die höchste nicht tödlich wirkende Dosis sein, wie Lande und Derville[30] berichten. Die Tetrachlorkohlenstoffgabe bewirkt nach ihren Beobachtungen rasche und heftige Schwäche, Nahrungsverweigerung und hochgradige Diurese. Der Tod erfolgt ohne vorherige gastrointestinale Störungen und ohne vorherigen Ikterus. Das klinische Bild beherrschen die Erscheinungen der Harnstörungen. Hierbei werden zumeist nur wenige Kubikzentimeter Harn ausgeschieden, gelegentlich besteht völlige Anurie. Albuminurie wurde in jedem Fall, Urobilinurie häufig und Hämaturie nie beobachtet. Bei der Autopsie fanden sich Hyperämie der Magenschleimhaut, nie Ulcera oder Perforationen.

Die Leber wies miskrokopisch parenchymatöse Veränderungen im Sinne der akuten gelben Leberatrophie und der chronischen Stauungsleber auf. Die Nieren zeigten an den Tubuli contorti die Veränderungen der akuten toxischen Nephritis, aber weniger ausgesprochen als bei anderen Vergiftungen, wie z. B. bei Sublimatvergiftung.

Die Wirkung des Tetrachlorkohlenstoffs auf Schafe wurde anläßlich der Bekämpfung des Leberegels (Distomum hepaticum) studiert. Der Tetrachlorkohlenstoff bildet den wirksamen Bestandteil mehrerer Präparate, die zur Bekämpfung der Leberegelseuche bestimmt sind, so u. a. von „Serapis", eines Mittels, von dem W. Kiessig[31] berichtet, daß die Untersuchung des Präparates einen Gehalt von 82 Gewichtsprozenten Tetrachlorkohlenstoff ergeben

[28] Okano, Mastoshi: Jap. J. med. Sci., Trans. IV. Pharmacol. 4, S. 167—188, 1930.

[29] Okano: Mitt. med. Ges. Tokio. Bd. 43, S. 757—790.

[30] Lande, Pierre und Pierre Derville: C. r. Soc. biol. Paris, Bd. 116, S. 225—227, 1934.

[31] W. Kiessig: Dtsch. t. Wochenschrift, Nr. 13, S. 203, 1927.

habe und 18% eines Coniferenharzes. Nach seinen Erfahrungen ist dieses Mittel bei Schafen als recht wirksam zu bezeichnen. Todesfälle können allerdings nicht ganz vermieden werden. Schwer erkrankte Tiere sind besonders gefährdet und können selbst durch wesentlich kleinere als die sonst üblichen Dosen zugrunde gehen. Durchschnittlich verenden 0,37% der behandelten Schafe. Auch Ernst[32] gibt an, daß 0,1% der mit Serapis behandelten Schafe zugrunde gehen.

Gute Erfahrungen mit der Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff an Schafen haben auch Blieck und Baudet[33] gemacht.

Bei der Anwendung von Tetrachlorkohlenstoff als Wurmmittel bei Pferden wurden nach Angaben von Demnitz[34] bei Eingabe von 100 bis 150 g Reizung der Schleimhäute, Erbrechen, Gastroenteritis, Ikterus, Appetitlosigkeit und Schwächezustände beobachtet. Der gleiche Autor beobachtete 1923 an sechs Pferden bedenkliche Vergiftungssymptome mit tödlichem Ausgang.

Auf der Basis des Tetrachlorkohlenstoffs ist das Präparat „Univerm" aufgebaut, das auf Grund eingehender Versuche über Spulwürmer bei Pferden, wie Johnen und Zunker berichten[35], in die Reihe der wirksamsten Ascaridenmittel gestellt wird. Bereits schon durch einmalige Anwendung des Präparates kann eine restlose Beseitigung der Würmer erzielt werden. Die Ungiftigkeit soll angeblich darauf beruhen, daß die Resorption des Tetrachlorkohlenstoffs in diesem Präparat auf ein Minimum herabgedrückt ist. Die gute Wirksamkeit und die relative Ungiftigkeit des Präparates wurde von den genannten Verfassern an 140 Pferden festgestellt. Unter den Versuchspferden waren 50 Vollblüter, die gegen Tetrachlorkohlenstoff besonders empfindlich zu sein pflegen.

Wirkung auf Enzyme.

Der Gehalt des Serums an Esterase bei Schädigung der Leberfunktion durch Tetrachlorkohlenstoff nimmt nach Okano[36] deutlich zu, besonders am ersten bis dritten Tage, um später allmählich abzunehmen. Am vierten bis siebenten Tage wird gewöhnlich ein normaler Wert für die Serumesterase erreicht.

Wirkung auf das Blut.

Im Blutbild findet sich nach einem Kaninchenversuch von Galloro[37] bei Vergiftung durch Inhalation von Tetrachlorkohlenstoff bis zum Auftreten deutlicher Vergiftungssymptome eine deutliche Verminderung der Erythrocyten und des Hämoglobins, Hyperleuk-

[32] W. Ernst: Münchener tierärztliche Wchschr. S. 101, 1927.
[33] L. de Blieck und F. Baudet: Tijdschr. voor Diergeneeskunde, Nr. 17, S. 825, 1927.
[34] A. Demnitz: Dtsch. t. Wchschr. Nr. 52, S. 573, 1923.
[35] Johnen und Zunker: Tierärztliche Wochenschau 1926, Nr. 52, S. 919.
[36] Okano, M.: Mitt. med. Ges. Tokio 43, S. 757—790, 1929.
[37] Galloro, Stefano: Fol. med. (Napoli) Bd. 18, S. 1616—1625, 1932.

ocytose, zunehmende Lymphocytose und geringe Vermehrung der basophilen Polynucleären.

Der Blutzuckergehalt (Bestimmung nach Bang) sinkt bei Kaninchen nach Zufuhr von Tetrachlorkohlenstoff bei Normal- wie Hungertier deutlich ab, um später allmählich wieder zu normalen Werten anzusteigen (Okano[38]).

Nach Versuchen von Lamson und Wing[39] über das Verhalten des Blutfibrins und der Lävulosetoleranz bei akuter und chronischer Tetrachlorkohlenstoffvergiftung sind für Fibrinverminderung 0,25 ccm, für histologische Veränderung 0,5—1,0 ccm, für Farbstoffretention (Phenoltetrachlorphthalein) 4,0 ccm Tetrachlorkohlenstoff pro Kilogramm Hund als Schwellenwerte anzusehen. Bei Erhöhung der Dosierung schreiten mindestens die beiden ersten Veränderungen nicht fort.

Die perorale Dosis von 4 ccm Tetrachlorkohlenstoff setzt angeblich die Toleranz für 3 g Lävulose herab. Die stärkste Beeinträchtigung tritt nach etwa drei Tagen auf und der Normalzustand wird erst nach fünf bis sechs Tagen wieder erreicht.

Von weiteren Leberfunktionsstörungen stellen sich 48 Stunden nach Tetrachlorkohlenstoffgabe Gallenfarbstoffvermehrung im Blut ein, und es wird Phthaleinretention beobachtet. Starke Tetrachlorkohlenstoffgaben von 10 bis 25 ccm etwa vier Monate lang sollen aber eigentümlicherweise mit normalen Werten aller jener Proben einhergehen. Auch die Werte für das Blutfibrin kehren nach Lamson und Wing nach zwei Wochen zur Norm zurück.

Hohe Dosen von Alkohol bewirken peroral für sich allein keine Veränderung des Blutfibrins. Kombiniert mit Tetrachlorkohlenstoff setzt Alkohol den Schwellenwert des Tetrachlorkohlenstoffs für die Fibrinsenkung nicht herab und die pathologisch-anatomischen Befunde werden nicht verstärkt.

Die Senkung des Blutcalciumspiegels erklärt man sich nach Grassnickel[40] als Folge der Bildung und vermehrten Ausscheidung von bilirubinsaurem Calcium. Der Verfasser untersuchte bei 15 Pferden den Bilirubinspiegel vor und nach Tetrachlorkohlenstoffgabe. In allen Versuchen war ein Anstieg des Bilirubinspiegels am nächsten Tage festzustellen. In neun Fällen fielen die Vergiftungserscheinungen mit dem Höhepunkt des Bilirubinanstiegs zusammen. Vier Fälle zeigten erst nach dem Auftreten der Vergiftungserscheinungen das Maximum der Bilirubinvermehrung. Ein Pferd zeigte keine Vergiftungserscheinungen.

Gibt man Calciumchlorid intravenös, so können kalkarm gefütterte Hunde, die eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Tetra-

[38] Okano: Mitt. med. Ges. Tokio 43, S. 757—790, 1929, und Jap. J. med. Sci., Trans. IV. Pharmacol. 4, S. 167—188, 1930.

[39] Lamson, Paul D. und Raymond Wing: J. of pharmac. a. exp. therap. Bd. 28, Nr. 3, S. 399—408, 1926.

[40] Grassnickel, Wilhelm: Archiv f. Tierheilkde. Bd. 62, S. 76—88, 1930.

chlorkohlenstoff bei peroraler Verabfolgung zeigen, gerettet werden (Minot[41]).

Zur Behandlung der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung empfehlen Ruge, Mühlens und Verth[42] die intravenöse Injektion von 30 ccm Calcium-Sandoz.

Über erfolgreiche Behandlungen von Intoxikationen durch Tetrachlorkohlenstoff mit Calciuminjektionen bei Kalkmangel berichten Minot und Robbins[43]. Die Intoxikationen werden durch Calciuminjektionen oder Eingabe von Calciumverbindungen ganz verhütet bzw. erfolgreich behandelt.

Wirkung auf die Muskulatur.

Auf die glatte und quergesteifte Muskulatur hat der Tetrachlorkohlenstoff lähmende Eigenschaften, wie Chopra und Borland Mc Vail[44] angeben. Somit gehört also auch Tetrachlorkohlenstoff zu den Muskelgiften wie andere Anthelminthica.

Wirkung bei der Einatmung der Dämpfe.

Die Einatmung des Dampfes wirkt narkotisch und zugleich reizend auf obere und tiefere Luftwege.

Über Vergiftungserscheinungen am Tier läßt sich sagen, daß die einzelnen Tierarten sehr verschieden empfindlich sind.

Akute Vergiftung der Maus nach Führer[45]:

mg/L	Dauer der Einwirkung	Seitenlage nach	Tiefe Narkose nach	Weiteres Verhalten
unter 36	6 Std.	—	—	—
36	1 „	53 Min.	53 Min.	Erholt
56	1/2 „	18 „	30 „	Erholt
72	1 „	15-20 „	30-45 „	Tod nach 1 Std. bis 8 Tagen

Nach Lazerew[46] tritt bei zweistündiger Einatmung ein: Seitenlage bei mindestens 40 bis 50 mg/L; tiefe Narkose bei mindestens 50 mg/L, der Tod bei mindestens 65 bis 70 mg/L.

[41] Minot, A. S.: Americ. journ. of physiol. Bd. 81, Nr. 2, S. 502, 1927.
[42] Ruge, R., P. Mühlens und zur Verth: Krankheiten u. Hyg. der Warmen Länder.
[43] Lamson, Minot and Robbins: J. of the Americ. Med. Assoc. Bd. 90, Nr. 5, S. 345—349.
[44] Chopra und Borland Mc Vail: Ind. med. gaz. Bd. 58, S. 453—461, 1923.
[45] Führer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 97, S. 86, 1923.
[46] Lazerew: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 97, S. 86, 1923.

Nach Müller ist die Wirkung auf die Maus stärker[47]:

mg/L	Dauer der Einwirkung	Seitenlage nach	Tod nach
29	1 1/2 Std.	—	3 Tagen
44	1 1/4 „	3/4 Std.	2 „
58	70 Min.	1/2 „	3 „

Die Sektion ergab überall fettige Entartung von Herz, Nieren und Leber.

Bei Meerschweinchen (Leites)[48] erzeugen 80 mg L nach 40 Minuten Narkose.

Beim Kaninchen tritt nach Führer[49] Narkose nicht ein, selbst nicht nach Einatmung der zehnfach tödlichen Menge. Die Resorption fällt innerhalb drei Stunden von höchstens 35 % bis zu 5 % der vorhandenen Konzentration. Davon wurden binnen sechs Stunden wieder 79 % ausgeschieden (Lehmann und Hasegawa)[50].

Kaninchen sind jedoch besonders empfindlich gegen chronische Einwirkung von Tetrachlorkohlenstoffdämpfen. Bei der Sektion zeigten sich entzündliche Veränderungen der Luftwege mit Blutungen. Die Leber erschien normal.

Beim Hund erzeugten 96 mg L nach sieben Minuten Narkose, wie Leites[51] berichtet.

Je nach der eingeatmeten Konzentration unterscheidet Lamson[52] fünf verschiedene Stufen der Vergiftung. Beim ersten Stadium tritt Unruhe, Schnüffeln und Angst fast augenblicklich ein, beim fünften (ruhiger Schlaf bei tiefer Narkose) nach 9 bis 20 Minuten. Im ersten Stadium (Unruhe, Schnüffeln und Angst) und im zweiten Stadium (starke Unruhe) und im dritten Stadium (feinschlägiges Zittern der gesamten Körpermuskulatur) erfolgt völlige Erholung ohne Folgen. Beim fünften Stadium wurden bereits Todesfälle nach zwei und sechs Tagen beobachtet. Die Erholung erfolgt im allgemeinen binnen 12 bis 20 Minuten.

Beim Menschen erzeugt die Einatmung des Dampfes Hustenreiz, Kopfschmerz und Brechreiz.

Findet die Einatmung in geschlossenen Räumen oder engen Behältern statt, so können sich narkotische Wirkungen einstellen. Benommenheit bis zur Bewußtlosigkeit, bisweilen mit vorhergehendem Erregungsstadium, treten ein. Auch Lungenblutungen wurden gelegentlich beobachtet (nach Takasaka[53]).

[47] Müller: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 109, S. 276, 1925.
[48] Leites: Arch. f. Hyg. Bd. 102, S. 91, 1929.
[49] Führer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 97, S. 86, 1923.
[50] Lehmann u. Hasegawa: Arch. f. Hyg. Bd. 72, S. 324, 1910.
[51] Leites: Arch. f. Hyg. Bd. 102, S. 91, 1929.
[52] Lamson: J. Pharm. and exp. Therap. Bd. 22, S. 215, 1923.
[53] Takasaka: Dtsch. Ztschr. f. gerichtl. Med. Bd. 11, Nr. 5, 1925.

Längere Einwirkung kann auch die Augen schädigen (Nebelsehen, Schwellung der Sehnerven). Als chronische Wirkung wurde gelegentlich Leberschwellung mit Gelbsucht beobachtet (Koelsch)[54].

Die Ausscheidung erfolgt größtenteils durch die Atmung. Gewöhnung findet nicht statt.

Die Giftigkeit des Tetrachlorkohlenstoffs bei Einatmung für den Menschen beträgt nach Flury[55]:

Nach 5 bis 10 Minuten langer Einatmung tödlich	320 mg/L
Bei 1/2- bis 1stündiger Einatmung gefährlich . . .	160 mg/L
Bei 1/2 bis 1 Stunden langer Einatmung erträglich	60 mg/L

Es muß also bei Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff als Anthelminthicum vermieden werden, daß das Mittel in den Respirationstrakt gelangen könnte (Verabreichung in Kapseln oder Tee).

Wirkung auf den Kreislauf.

Am isolierten Herzen* bewirkt Tetrachlorkohlenstoff in der Konzentration 1 : 12 000 eine deutliche, aber reversible Schädigung (Chopra und Borland Mc Vail)[56]. Deshalb ist besonders bei Kreislaufgeschädigten bei der Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff Vorsicht geboten.

Resorption.

Die Resorption des Tetrachlorkohlenstoffes findet vor allem von Schleimhäuten aus statt. Verletzungen der Darmwand können eine rasche Resorption größerer Mengen von Tetrachlorkohlenstoff ermöglichen. Kehrer und Oudenal[57] berichten, daß bei Ankylostomiasis die Ankylostomen eine solche Schädigung der Darmwand verursachen, daß die Resorption begünstigt werden kann. Weitere Ursachen erhöhter Empfindlichkeit gegen Tetrachlorkohlenstoff können tropische Lebercirrhose und Alkoholabusus sein.

Verstärkt wird die Resorption des Tetrachlorkohlenstoffes nach Chandler und Chopra[58] auch durch Verabreichung von Salzsäure. Natriumbicarbonat und Natriumcitrat sollen dagegen die Resorption, ebenso wie Magnesiumsulfat verringern.

Straub[59] hat darauf hingewiesen, daß Tetrachlorkohlenstoff „infolge seiner großen Flüchtigkeit auf Pfortaderwegen in die Leber kommen und dort eine akute gelbe Leberatrophie hervorrufen kann".

[54] Koelsch: bei Gottstein-Schlossmann-Teleky, Handbuch d. soz. Hyg. Bd. 2, S. 356, 1926.

[55] Flury: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 98, S. 65, 1928.

* Kaltblüter: Frosch.

[56] Chopra, R. N. and J. Borland Mc Vail: Indian med. gaz. Bd. 58, Nr. 10, S. 453—461.

[57] Kehrer und Oudenal: Nederlandsch Tijdschr. voor Geneeskunde 1926 Bd. 2, S. 746.

[58] Chandler und Chopra: Indian J. of Medical Research 1926, Bd. 14, S. 219.

[59] W. Straub:: Klinische Wochenschrift 1924, Nr. 44, S. 1993.

Tödliche Vergiftung des Menschen.

Zu tödlichen Vergiftungen kam es in Kamerun (D'Anella und Tonrence[60]) durch Gaben von je 3 ccm Tetrachlorkohlenstoff als Wurmmittel infolge Zersetzung des Tetrachlorkohlenstoffs und Bildung von Phosgen. Die Krankheitserscheinungen, vorwiegend Nieren- und Leberschäden, setzten ein bzw. drei Tage nach Einnahme des Mittels ein. Der Tod trat am neunten bzw. am elften Krankheitstage ein. Die Sektion ergab in einem Fall eine chronische Hepatitis und eine toxische Nephritis, im anderen Fall eine Hepatonephritis.

Zwei Todesfälle sind auch von Phlelps e Hu[61] beschrieben worden. Ein fünfjähriges Kind, das 1 g Tetrachlorkohlenstoff erhielt, starb nach zwei Tagen unter Delirien und Konvulsionen. Der zweite Fall betraf einen 46jährigen Mann, der 3 g Tetrachlorkohlenstoff in 15 g $MgSO_4$-Lösung erhalten hatte und der 40 Stunden später starb. Die Autopsie ergab im ersten Fall Nekrose der Leberzellen; im zweiten Fall fanden sich außerdem nekrotische Partien in den Nebennieren.

Auch in Indien sollen nach Chandler, Asa C. und Chopra[62] Vergiftungen durch Applikation von Tetrachlorkohlenstoff als Anthelminthicum vorgekommen sein.

Die Schuld an Vergiftungen wird von Khalil[63] den Verunreinigungen des Tetrachlorkohlenstoffes zugeschrieben, denn er fand, daß bei der Destillation von zwei Litern Tetrachlorkohlenstoff die zuerst übergangenen Anteile besonders giftig wirkten. Als derartige giftige Verbindungen vermutet er Schwefelverbindungen, jedoch nicht Schwefelkohlenstoff, der in Mengen von 1 bis 5 ccm der üblichen Dosis Tetrachlorkohlenstoff zugesetzt, noch unschädlich war.

Klinische und patholoigsche Mitteilungen über fünf Todesfälle nach Wurmkuren infolge von Tetrachlorkohlenstoffvergiftungen (5 ccm Tetrachlorkohlenstoff und 1,5 ccm Oleum chenopodii), die sich unter 6000 Kuren innerhalb verhältnismäßig kurzer Zeit bei eingeborenen Arbeitern ereigneten, nachdem vorher schon 90 000 Kuren ohne Zwischenfälle durchgeführt worden waren, geben Kehrer und Oudenal[64] bekannt. Bei allen fünf Personen fand sich eine sehr deutliche zentrale und perizentrale fettige Entartung der Leberläppchen. Nur in einem Falle erfolgte der Tod bei der ersten Kur, bei den übrigen vier Fällen nach der Wiederholungskur. Ikterus fand sich nur bei zwei Kranken. Äußere Vergiftungserscheinungen wurden bei den übrigen Behandelten nicht beobachtet.

[60] D'Anella und Tonrence: Ref. aus Bull. Soc. Path. exot. Paris, Bd. 31, S. 124, 1938.

[61] Phlelps e Hu: Journ. Americ. Assoc., April 1924.

[62] Chandler, Asa C. und R. N. Chopra: Indian jour. of med. researdh. Bd. 14, Nr. 1, 219—226.

[63] M. Khalil: Lancet 1926, Bd. 1, S. 547.

[64] Kehrer und Oudenal: Nederlandsch Tijdschr. voor Geneeskunde, Jg. 70, 2. Hälfte, Nr. 7, S. 746—757, 1926.

Die Verfasser wiesen darauf hin, daß die histologische Untersuchung der Leber der Eingeborenen von Niederländisch-Indien, abgesehen von Alkoholikern, auffallend häufig Veränderungen zeigt, die sie als Vorläufer der tropischen Cirrhose auffassen. Solche Personen sind insbesondere bei etwas großer Tetrachlorkohlenstoffabgabe für eine Vergiftung besonders disponiert. Außerdem ist es denkbar, daß sich schwer mit Ankylostomen infizierte Personen anders verhalten als leicht infizierte, insofern als bei jenen die durch die Parasiten hervorgerufenen Darmveränderungen ganz andere Resorptionsverhältnisse für Tetrachlorkohlenstoff schaffen könnten als bei gesunden oder schwach infizierten Personen.

Der Vollständigkeit halber soll ein zusammenfassender Bericht von Tomb und Helmy[65] über 19 Vergiftungsfälle bei Anwendung von Tetrachlorkohlenstoff als Anthelminthicum beim Menschen erwähnt werden, die in einem Krankenhaus in Ägypten beobachtet wurden. Es ergaben sich hierbei keine neuen Gesichtspunkte.

Nach Mauro[66] sollen in Amerika, wo Tetrachlorkohlenstoff viel gegen Ankylostomiasis angewendet wurde, auf 10 000 Kuren ein Todesfall kommen, der durch fettige Degeneration der Leber verursacht wird.

Zweckmäßige Dosierung beim Menschen.

Um festzustellen, ob Tetrachlorkohlenstoff als Anthelminthicum Schädigungen beim Menschen hervorruft, haben Dochtery und Burgess[67] das Mittel zum Tode Verurteilten gegeben, um so Sektionsbefunde zu erhalten. Die Verfasser berichten, daß ohne nachweisbare Schädigung innerer Organe 5 ccm gegeben werden konnten, wenn gleichzeitig ein Abführmittel verabfolgt wurde. Ohne Abführmittel zeigten sich in der Leber fettige Degeneration und kleinzellige Infiltration und in den Nieren trübe Schwellung.

Ähnlich hohe Dosen empfehlen Chopra und Borland Mc Vail[68]. Sie fanden eine Dosis von 0,13 ccm pro Kilogramm als stark wurmwirksam und noch nicht giftig. Erst Dosen von 1 bis 4 ccm pro Kilogramm sollen toxisch wirken. Die Verfasser weisen darauf hin, daß bei Kindern hinsichtlich der Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff besondere Vorsicht geboten ist, ebenso bei Erwachsenen mit einer Erkrankung der Leber, sowie nach chronischem oder akutem Alkoholgenuß.

Schulz und Alberta Marx[69] sind der Meinung, daß trotz des Schutzes, den eine gleichzeitige Gabe von Bittersalz ausübt, eine Dosis

[65] Tomb und Helmy: J. trop. Med. Bd. 36, S. 265—270 und S. 334—339.
[66] G. Mauro: Clin. med. ital., N. s. Bd. 61, S. 192—202, 1930.
[67] Dochtery, I. F. and E. Burgess: Brit. med. journ., Nr. 3228, S. 907—908, 1922.
[68] Chopra, R. N. and I. Borland Mc Vail: Indian med. gaz. Bd. 58, Nr. 10, S. 453—461, 1923.
[69] Schultz, Edwin W. and Alberta Marx: Americ. journ. of trop. med. Bd. 4, Nr. 5, S. 469—485.

von 3 ccm CCl_4 beim Erwachsenen als höchste noch unschädliche Dosis angesehen werden kann.

Die bekannte gute Wirkung des Tetrachlorkohlenstoffes bei Ankylostomiasis wird von Giglioli[70] bestätigt. Der Autor verabreichte den Arbeitern eines Bergbaubetriebes bis zu 3,5 g in Wasser ohne Geschmackskorrigens und ohne Laxans und sah danach keine Schädigungen.

Als Normaldosis wird von Leach, Haughwout und Ash[71] 0,18 ccm Tetrachlorkohlenstoff pro Kilogramm Körpergewicht angesehen, also annähernd die gleiche Dosis, wie sie Chopra und Borland Mc Vail angeben.

Dagegen erscheint die von Hall für den Menschen angegebene Dosierung den Autoren Meyer und Pessoa[72] zu hoch.

Ruge, Mühlens und zur Verth[73] geben als übliche Dosis von Tetrachlorkohlenstoff in chemisch reiner Form für Erwachsene 3,0 ccm an. Zugleich oder ein bis zwei Stunden später soll $MgSO_4$ verabreicht werden. Die Einnahme geschieht in Milch oder zusammen mit dem salinischen Laxans. Als Kinderdosen werden angegeben:

3—5	Jahre	alt:	0,5	ccm	Tetrachlorkohlenstoff
6—10	„	„	0,75	„	„
11—14	„	„	1,0	„	„
15—19	„	„	2,0	„	„

Weiter empfehlen diese Autoren die kombinierte Anwendung von Tetrachlorkohlenstoff und Oleum Chenopodii. Erwachsenen sollen 1,8 ccm Tetrachlorkohlenstoff und 0,6 ccm Oleum Chenopodii (oder 0,4 ccm Ascaridol) gleichzeitig mit salinischem Abführmittel gegeben werden. Besonders zu beachten ist, daß diese Mischung jedesmal frisch hergestellt werden muß, da sonst Phosgenbildung möglich ist.

Bei Kindern erscheint ein Vorversuch mit Abführmitteln angebracht, da nach Verabreichung des Anthelminthicums das erwählte Abführmittel abgelehnt oder erbrochen werden oder aus anderen Gründen versagen könnte.

Eine Angabe von Chopra, Borland und Mc Vail[74], die von anderen Autoren nicht bestätigt wird, besagt, daß Tetrachlorkohlenstoff in therapeutischen Dosen schwach abführend wirkt.

[70] Giglioli: Il Policlinico. Sezione medica 1926, Bd. 33, Nr. 5, S. 263.

[71] C. N. Leach, F. C. Haughwout and J. F. Ash: Philippine J. Sci. 1923, November, S. 455.

[72] Meyer and S. B. Pessoa: Amer. J. of trop. med. Bd. 3, S. 177—196, 1933.

[73] Ruge, R., P. Mühlens und M. zur Verth: Krkht. der Warmen Länder, S. 370 ff., 1938.

[74] Chopra, Borland Mc Vail: Indian med. gaz. Bd. 58, Nr. 10, S. 453—461, 1923.

B. Tetrachloräthylen

Als ebenso wirksam wie Tetrachlorkohlenstoff, aber als weniger toxisch gilt Tetrachloräthylen in seiner Verwendbarkeit als Anthelminthicum.

Chemie.

Tetrachloräthylen (Kohlenstoffchlorid, Perchloräthylen) entsteht durch Zerfall von Kohlenstoffsesquichlorid (Carboneum trichloratum) C_2Cl_8. Die Verbindung Tetrachloräthylen ist eine farblose, ätherisch riechende Flüssigkeit von der Formel C_2Cl_4. Das Molekulargewicht beträgt 165,84. Die Darstellung geschieht in der Technik durch Kochen von Pentachloräthan mit Kalk. Der Geruch des Tetrachloräthylen ist ähnlich, aber schwächer als der von Trichloräthylen. Tetrachloräthylen ist bei -18^0 C noch flüssig, siedet bei 122^0 C. löst sich in Alkohol und in Äther, nicht in Wasser. Sein spezifisches Gewicht ist 1,553. Nach Flury ist Tetrachloräthylen ein Narkoticum von nur verhältnismäßig geringer Giftigkeit.

In den Vereinigten Staaten von Nordamerika gilt Tetrachloräthylen als offizielles Anthelminthicum.

Wirkung auf niedere Tiere.

Werden Strongyloideslarven als Testobjekt für die Feststellung der Wirksamkeit der Anthelminthica benutzt, so ist nach Kudike und Borchard[75] die unterste Grenze, bei der die Abtötung der Würmer noch erfolgt, von:

CCl_4 1 Teil in 1250 Teilen Wasser
C_2Cl_4 1 „ „ 10000 „ „

Es ergibt sich also in Wasser die annähernd sieben- bis achtfach bessere Wirksamkeit von Tetrachloräthylen gegenüber Tetrachlorkohlenstoff.

Die Giftigkeit des Tetrachloräthylens für Ankylostomen geht aus Mitteilungen von Manalang[76], von Schapiro und Stoll[77] und von Cruz[78] hervor.

Wirksam erwies sich das Mittel auch gegen Ascaris, weniger aber gegen Bandwurm.

Wirkung auf höhere Tiere.

Tetrachloräthylen erwies sich bei Verabreichung an Hunde mit Hakenwurmerkrankung als ebenso wirksam wie Tetrachlor-

[75] Kudike und Borchard: Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene. Bd. 30, S. 471, 1929.
[76] C. Manalang: Philippine J. of Science, Manila 1927, Bd. 32, S. 507, April.
[77] Schapiro und Stoll: Americ. J. of trop. Med., Baltimore 1927, Bd. 7, S. 193.
[78] R. Cruz: Revista de Ciencias Medicas, Mexiko 1927, Bd. 6, S. 223.

kohlenstoff (Feldmann[79]). Tetrachloräthylen ist jedoch weniger gefährlich, da auch beim Zerkauen der Gelatinekapseln, in denen es gegeben wird, keine Erstickungsanfälle eintreten sollen, wie beim Tetrachlorkohlenstoff.

Die geringe Giftigkeit des Tetrachloräthylens geht aus den Untersuchungen von Christensen und Lynch[80] hervor: Nach 24stündigem Fasten wurden Hunden 0,2 bis 0,25 ccm Tetrachloräthylen pro kg Körpergewicht in Gelatinekapseln gegeben und 4 Stunden später als Purgativ Magnesiumsulfat. Nach 24 Stunden wurden die Tiere getötet und die Organe makroskopisch und nach Härtung mit Formol in Paraffinschnitten mikroskopisch untersucht. Der Einzeldosis folgte stets eine Depression der Herz- und Atemtätigkeit, die besonders deutlich nach Darreichung des Abführmittels zutage trat. Pathologische Veränderungen traten in besonderer Stärke am Dünndarm auf, wo starke Entzündung, Schrumpfung und schwammige Struktur festzustellen waren. Die Leber zeigte mäßige fettige Degeneration, das Herz diffuse Veränderungen. In der Niere waren keine Gewebsschädigungen zu beobachten.

Das Tetrachloräthylen wirkt, ebenso wie der Tetrachlorkohlenstoff, mehr hepatotoxisch als nephrotoxisch. (Schlingmann und Gruhzit[81]). Immerhin setzt das Tetrachloräthylen aber nicht so schwere Veränderungen in den Leberzellen wie der Tetrachlorkohlenstoff. Am besten wird es von jungen Hühnern vertragen, dann folgen Hunde, Katzen, Schafe, Rinder und Pferde.

Bei Versuchen an Füchsen fand Hamson[82], daß Tetrachloräthylen weniger toxisch ist als Tetrachlorkohlenstoff. Es erwies sich bei diesen Versuchen als ebenso wirksam wie Tetrachlorkohlenstoff hinsichtlich der Austreibung von Hakenwürmern, aber unwirksamer in der Vertreibung von Ascariden. Dabei war die Gefahr der Intoxikation durch Inhalation geringer als bei Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff.

Die Wirkung des Tetrachloräthylens auf Rinder wurde bei Anwendung des zum Teil aus Tetrachloräthylen und Hexachloräthan bestehenden Präparates „Neo-Serapis" (Merck) beobachtet. Bei Versuchen an 2700 Rindern (Münich[83]) wurde eine sichere wurmtreibende Wirkung festgestellt. Es konnte jedoch des öfteren ein rauschartiger Zustand beobachtet werden, der längere Zeit anhielt, aber nicht zum Tode führte.

Bei oraler Verabfolgung an Silberfüchse führt Tetrachloräthylen bei Gaben von 1 bis 10 ccm zu psychischen Abweichungen, Gleichgewichtsstörungen und Reizzuständen. (Lubberink[84].) Gelegent-

[79] W. H. Feldmann: J. of the Amer. Vet. Med. Assoc. 1925, Bd. 68, Nr. 2.
[80] B. V. Christensen und H. J. Lynch: J. of Pharmacol. Bd. 48, S. 311—316, 1933.
[81] Schlingmann und Gruhzit: J. of the Americ. Vet. Assoc. 1927, Bd. 71, Nr. 2, S. 189—209.
[82] Hamson, K. B.: J. Agric. Res. Bd. 24, S. 129, 1927.
[83] Münich, J.: Münchener tierärztliche Wschr. 1927, Nr. 9, S. 138.
[84] Lubberink, F.: Utrecht, Diss. 1930.

lich konnten Erbrechen, regelmäßig Diarrhoe und Tenesmus beobachtet werden. Der Einfluß des Alters und des Geschlechts erwies sich als gering. Paraffinzusatz führte keine Toxicitätszunahme herbei. Intratracheale Applikation der genannten Dosen war bei 4,2 kg schweren Hunden tödlich. Nach einfacher oder wiederholter Dosierung von 0,3 bis 1,0 ccm pro kg Körpergewicht traten keine Gallenfarbstoffe im Blutserum bzw. im Harn auf. Weiter berichten die Autoren, daß deutliche Leber- und Nierenveränderungen nach einfachen Dosen von etwa 0,16 bis 0,3 ccm pro kg Körpergewicht auftraten. Diese Veränderungen stehen indessen denjenigen nach Verabfolgung von Tetrachlorkohlenstoff nach. Therapeutisch sind die Erfolge (0,3 ccm Einzeldosis, 1,0 ccm Tagesdosis pro kg Körpergewicht Silberfuchs) bei Ascaris, Uncinaria und weiteren Nematoden der Familie Ascaridae und Strongylidae zufriedenstellend.

Wirkung bei Inhalation der Dämpfe.

Nach zweistündiger Einatmung tritt bei der Maus Seitenlage ein bei einer Konzentration von mindestens 15 mg/L, tiefe Narkose bei mindestens 40 mg/L (nach Lazarew[85]).

Die Katze reagiert nach Lehmann[86] wie folgt:

mg/L	Dauer der Einwirkung	Seitenlage nach	Leichte Narkose nach	Tiefe Narkose nach
15	6 Stunden	—	—	—
36	5 3/4 „	25 Minuten	4 1/2 Stunden	5 3/4 Stunden
112	2 1/2 „	10 „	1 1/2 „	2 1/2 „

Sämtliche Tiere erholten sich ziemlich rasch wieder.

Bei Einwirkung des Tetrachloräthylens auf den Menschen soll es die gleichen Gefahren wie Trichloräthylen haben. Über Vergiftungen durch Tetrachloräthylen ist bis 1931 in der Literatur nichts bekanntgegeben. (Flury[87].)

Nach anderen Autoren ist die Giftigkeit dagegen nur wenig geringer als die von Tetrachlorkohlenstoff und Chloroform. Es werden aber nach Einatmung weder Leber noch Nieren geschädigt (Lamson[88], Lazerew[89]).

Nach Carpenter[90], der die Wirkung der Einatmung von Tetrachloräthylen im Selbstversuch prüfte, wirken 0,2 Vol.% leicht narkotisch innerhalb weniger Minuten; 0,1 Vol.% erzeugten in 95 Minuten keine Narkose, aber nach 45 Minuten Rausch; 0,05 Vol.% waren während zweistündiger Einatmung nur unangenehm. Schon 0,005 Vol.% sind am Geruch erkennbar.

[85] Lazerew: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 141, S. 19, 1924.
[86] Lehmann: Arch. f. Hygiene, Bd. 74, S. 1, 1911.
[87] Flury und Zernik: Schädliche Gase, 1931.
[88] Lamson, Robbins and Ward: Americ. J. Hyg. Bd. 9, S. 430, 1929.
[89] Lazerew: Arch. f. Hyg., Pathol. u. Pharmak. Bd. 141, S. 19.
[90] Carpenter, Charles Patten: J. industr. Hyg. a. Toxicol. Bd. 19, S. 323—336, 1937.

Wirkung auf den Menschen.

Die Heilung der Ankylostomuninfektion durch Tetrachloräthylen betrug bei 14 Versuchsbehandlungen an Menschen 93%, bei Eingabe von 3 ccm, 88% bei Eingabe von 2 ccm, bei Massenbehandlungen 81%, bei 3 ccm, 77% bei 1 ccm. Tetrachloräthylen wird gut vertragen und ist in seiner Wirkung gegen Hakenwürmer, gegen Trichiuris dem Chenopodiumöl überlegen. (Schapiro und Stoll.) Gegen Ascaris soll das Mittel unwirksam sein.

An 111 Patienten im Alter von 2 bis 70 Jahren wurde die anthelminthische Wirkung des Tetrachloräthylens von Fernando und Mitarbeitern untersucht[91]. Gegen Hakenwurm war meist eine Dosis von 8 ccm wirksam. Auch auf Rundwürmer war eine Wirkung zu beobachten. Die Giftigkeit des Tetrachloräthylens wurde unter besonderer Berücksichtigung von Leberschädigungen verfolgt. Bei einer Dosierung von 8 ccm konnten keine ernstlichen Schädigungen an Herz, Gefäßen, Atmung, Leber und Nieren beobachtet werden. In einigen Fällen lösten bereits 6 ccm Symptome von Schwindel, Ohnmacht und Schwäche und in einem Fall Narkose aus. Diese Erscheinungen waren jedoch vorübergehend. Für Erwachsene genügte selbst bei schwerer Ankylostomiasis die Verabreichung von 2mal 4 bis 5 ccm im Laufe von 10 Tagen. Bei Kindern soll eine entsprechend schwächere Dosis gewählt werden.

Weitere Angaben über die Dosierung liegen von Schapiro und Stoll[92]) vor. Nach ihnen wird die günstigste Wirkung mit Einzeldosen von 2 bis 3 ccm für Erwachsene erzielt. Die Kombination mit Chenopodiumöl ergab eine etwas schwächere Wirkung.

Diese Angaben decken sich mit denjenigen von Hall und Shillinger[93]. In der Dosis von 2 bis 3 ccm für Erwachsene kann es nach diesen Autoren zur Vertreibung von Ankylostomum dienen. Gegen Ascariden soll es dagegen nicht so gut beim Menschen wirken wie Chenopodiumöl. Die Autoren hatten im ganzen den Eindruck, daß Tetrachloräthylen dem Tetrachlorkohlenstoff hinsichtlich wurmtreibender Wirkung und Toxicität sehr ähnelt.

Tetrachloräthylen gilt nach anderen Autoren als weniger toxisch, aber ebenso wirksam als Tetrachlorkohlenstoff. Erwachsene nehmen nach Ruge, Mühlens und zur Verth[94] morgens nüchtern 3 bis 4 ccm Tetrachloräthylen in 60 ccm ges. $MgSO_4$ aufgeschüttelt.

Bei der Verwendung von Tetrachloräthylen sollte nicht die im Handel befindliche technische Ware, die nicht haltbar ist und lebensgefährliche Zersetzungsprodukte enthalten kann, verwendet werden.

[91] P. B. Fernando, Maurice D. Silvia, G. K. B. Stork und Grace R. Sinnatamby: Indian med. Res. Bd. 26, S. 759—784. 1939. Jan Colombo, Ceylon, Med Coll. Dep. Med.

[92] Schapiro und Stoll: Amer. J. of trop. med. Baltimore 1927, Bd. 7, S. 193.

[93] Hall und Shillinger: Amer. J. of trop. med. 1925, Bd. 5, S. 229.

[94] Ruge, Mühlens und zur Verth: Krkht. u. Hyg. der Warmen Länder. Leipzig 1939, S. 370.

Erheblich geringere Nebenerscheinungen soll „Aethylenum tetrachloratum medicinale“ (Merck[95]) haben.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß Tetrachloräthylen ebenso wirksam gegen verschiedene Darmparasiten ist wie Tetrachlorkohlenstoff. Es hat aber den Anschein, daß Tetrachloräthylen einen geringeren Einfluß auf Leber und Nieren und auch auf die Atmung ausübt als Tetrachlorkohlenstoff. Ein weiterer Vorteil des Tetrachloräthylens gegenüber dem Tetrachlorkohlenstoff liegt in der niedrigeren Dosierung begründet. Während für Tetrachlorkohlenstoff durchschnittlich 4 bis 5 ccm als Einzeldosis angegeben werden, liegt für Tetrachloräthylen die wirksame Einzeldosis bereits bei 2 bis 3 ccm.

Eigene Versuche.

Bei Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff oder Tetrachloräthylen könnten, neben Leberschädigungen, nach weiter oben angeführten Autoren, diese Stoffe eine unerwünschte Wirkung auf die Atmung ausüben, falls die Dämpfe in den Respirationstraktus gelangen.

Es wurden daher von uns Versuche an Katzen und Kaninchen angestellt, bei denen in Urethannarkose die Atmung und der Blutdruck fortlaufend registriert wurden. Hierbei zeigte sich, daß die Wirkung beider Verbindungen den Blutdruck betrifft. Es fand sich stets bereits bei Inhalation geringer Konzentrationen (100 mg/L) eine rasch einsetzende Blutdrucksenkung. Bei höheren Konzentrationen nahm die Blutdrucksenkung rasch einen bedrohlichen Umfang an. Die Wirkung auf die Atmung war bei Katzen und Kaninchen verschieden. Während bei Kaninchen regelmäßig eine Zunahme der Atembewegungen in der ersten Zeit nach Beginn der Inhalation festgestellt werden konnte, war dies bei der Katze zumeist nicht der Fall. Es handelte sich hierbei um eine Katze vom Gewicht = 3,6 kg. Nach 3 Minuten Dauer der Inhalation einer Tetrachlorkohlenstoffkonzentration von 100 mg/L trat Atmungsstillstand ein. Die Blutdrucksenkung begann unmittelbar nach Beginn der Inhalation, und zwar sank der Blutdruck von 80 mm Hg auf 30 mm Hg ab. Nach der Unterbrechung der Inhalation kehrte die Atmung nach 40 Sekunden spontan wieder. Auch der Blutdruck stieg allmählich wieder an. (Abbildung 1.)

Bei einem Versuch an einem 2,2 kg schweren Kaninchen traten nach Inhalation des Gemisches von der gleichen Konzentration Beschleunigung und Vertiefung der Atmung ein. Der Blutdruck sank rasch von 80 mm Hg auf 30 mm Hg. Nach Unterbrechung der Inhalation konnte eine zeitweilige Verflachung der Atmung festgestellt werden. Nach 8 Minuten wurde die Atemtätigkeit wieder besser und der Blutdruck ging zum Ausgangswert zurück.

[95] Mercks Jahresbericht 1927, S. 303.

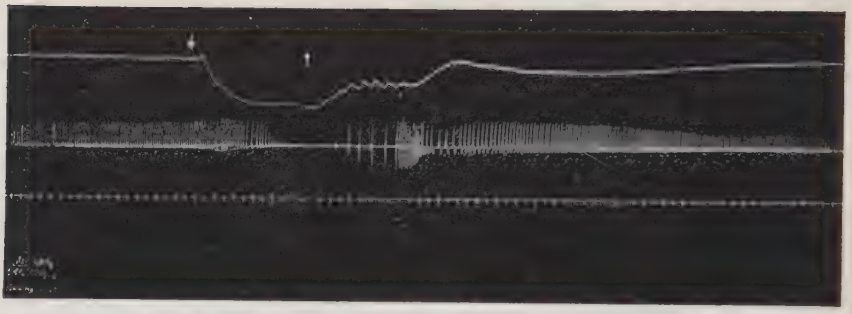

Abbildung 1.

Bei einem anderen 3,0 kg schweren Kaninchen konnte bei der Inhalation von 100 mg/L CCl_4 eine starke Vertiefung und Beschleunigung der Atmung beobachtet werden. Der Blutdruck sank gleichzeitig von 80 mm Hg auf 45 mm Hg. Nach Unterbrechung der Inhalation stieg der Blutdruck allmählich wieder an, und die Atemtätigkeit wurde wieder normal.

Bei Verabreichung von 150 mg CCl_4 pro Liter an ein 3,5 kg schweres Kaninchen zeigte sich ebenfalls eine deutliche Beschleunigung der Atmung. Der Blutdruck sank von 80 mm Hg auf 36 mm Hg während der 5 Minuten dauernden Einatmung des Gemisches.

Ähnlich reagierte ein 2,2 kg schweres Kaninchen, das ebenfalls die gleiche Konzentration erhielt.

Wurde die Tetrachlorkohlenstoffkonzentration auf 200 mg L gesteigert, so dauerte die Beschleunigung der Atmung nur kurze Zeit an. Nach Unterbrechung der Inhalation kehrten Atmung und Blutdruck wieder zu ihren Ausgangswerten zurück.

Bei Erhöhung der Konzentration auf 500 mg L traten Atemlähmung und stärkste Blutdrucksenkung ein, so daß der Tod des Tieres rasch erfolgte.

Bei einem weiteren Versuch wurden 3 ccm Tetrachlorkohlenstoff durch Schlundsonde einem 3,0 kg schweren Kaninchen verabfolgt. Hiernach konnte kein wesentlicher Einfluß auf Atmung und Blutdruck festgestellt werden. Der Blutdruck sank allerdings für eine halbe Stunde um 10 bis 15 mm Hg ab.

Mit diesen Befunden würde auch eine Mitteilung aus dem Jahre 1877 übereinstimmen: Laffont[96] fand auf der Suche nach einem Narkoticum, daß bei Verwendung des Tetrachlorkohlenstoffs der Blutdruck tief unter den ursprünglichen Stand sank, bereits zu einer Zeit, wo noch keine vollkommene Anaesthesie eingetreten war.

[96] Laffont, G.: These de Paris 1877, zit. nach C. H. Morel, Compt. rend. de l'Acad. d. Sci., Bd. 84, 1466, Jg. 1877.

Die Versuche mit Tetrachloräthylen verliefen ähnlich wie die mit Tetrachlorkohlenstoff, doch waren die schädigenden Wirkungen auf Atmung und Kreislauf etwas geringer.

Bei der Inhalation einer Konzentration von 100 mg Tetrachloräthylen pro Liter zeigte z. B. eine Katze von 3,6 kg Gewicht eine etwas verlangsamte und anfangs leicht vertiefte Atmung. Die Blutdrucksenkung erfolgte weniger plötzlich als bei den entsprechenden Versuchen mit Tetrachlorkohlenstoff. Der Blutdruck sank von 88 mm Hg auf 42 mm Hg. Noch während der Inhalation, die fünf Minuten fortgesetzt wurde, stieg der Blutdruck langsam wieder an und erreichte kurz nach der Beendigung der Tetrachloräthyleneinatmung wieder die normale Höhe (Abbildung 2).

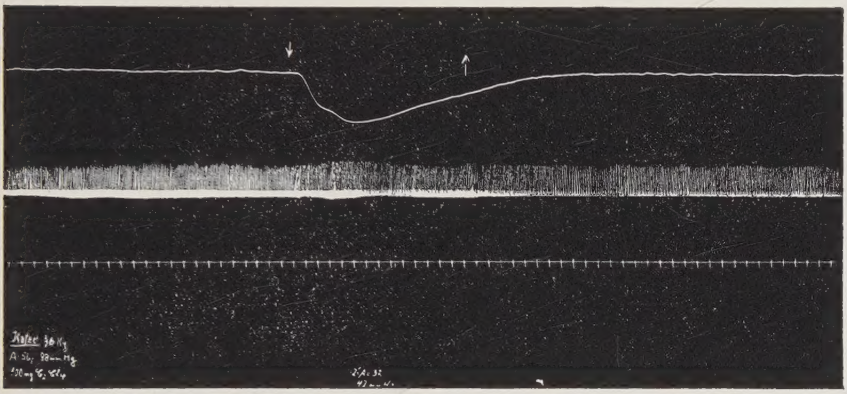

Abbildung 2.

Bei einem weiteren Versuch mit der gleichen Tetrachloräthylenkonzentration bei derselben Katze (eine halbe Stunde nach dem ersten Versuch) war die Blutdrucksenkung während der Inhalation unbeträchtlich. Die Atmung zeigte eine deutliche Beschleunigung.

Bei einem Kaninchen von 2,2 kg Gewicht beobachteten wir bei Inhalation einer Tetrachloräthylenkonzentration von 150 mg pro Liter ebenfalls eine Beschleunigung und Vertiefung der Atmung und eine deutliche Blutdrucksenkung von 78 mm Hg auf 40 mm Hg. Die Blutdrucksenkung erfolgte auch hier weniger akut als bei entsprechenden Versuchen mit Tetrachlorkohlenstoff.

In keinem Falle konnte eine Einwirkung des Tetrachloräthylens auf die Atmung im ungünstigen Sinne festgestellt werden. Tetrachloräthylen wirkt zwar ebenfalls kräftig blutdrucksenkend, jedoch nicht ganz so stark wie Tetrachlorkohlenstoff. Das Abfallen des Blutdrucks bei Inhalation von Tetrachloräthylen geschieht außerdem etwas langsamer als bei Inhalation der gleichen Konzentration von Tetrachlorkohlenstoff.

Zusammenfassung

Die Literatur über die pharmakologischen Wirkungen von Tetrachlorkohlenstoff und Tetrachloräthylen wurde zusammengestellt und kritisch besprochen. Insbesondere wurde hierbei auf die Verwendung der beiden Verbindungen als Anthelminthica eingegangen.

Tierversuche zeigen, daß beide Verbindungen bei der Inhalation Kreislaufgifte sind. Die lähmende Wirkung auf die Atemtätigkeit steht hinter der blutdrucksenkenden Wirkung zurück.

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. Oelkers für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit meinen ergebensten Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 1. Juli 1914 wurde ich als Sohn des Kaufmanns (Handlungsbevollmächtigten) Wilhelm Fiedler in Höchst a. Main geboren. Nach halbjährigem Besuch einer Privatschule und dreijährigem Volksschulbesuch kam ich Ostern 1924 in das Reformgymnasium zu Frankfurt a. M.-Höchst, wo ich Ostern 1933 das Reifezeugnis erhielt. Dann widmete ich mich dem medizinischen Studium an den Universitäten Frankfurt a. M., Rostock, München und Hamburg.